

Министерство здравоохранения и социального развития  
Российской Федерации  
ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава, г. Киров  
МУЗ Бичурская ЦРБ, с. Бичура, Республика Бурятия

**Сухоруков В.П., Спинева О.В.**

# **ПЕРФТОРАН И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ТРАНСФУЗИОЛОГИИ**

Иркутск - 2009

**УДК 615.384**

**ББК 53.53**

**С 91**

Рекомендовано к изданию редакционно-издательским советом  
Кировской государственной медицинской академии  
(Протокол № 29 от 16.12.08.)

Рецензенты:

В.А.Журавлев - профессор, доктор мед. наук, член-  
корреспондент РАМН, заведующий кафедрой хирургии ИПО КГМА;

В.В.Кожевников – Заслуженный врач РФ, доктор мед.наук,  
министр здравоохранения Республики Бурятия;

А.Н.Плеханов – профессор, доктор мед. наук, главный хирург  
Министерства здравоохранения Республики Бурятия

С 91 Сухоруков В.П., Спинева О.В. Перфторани его hghbvtytybt d  
клинической трансфузиологии. – Киров, Бичура, 2009. – XX с.

Авторы:

В.П.Сухоруков – профессор, доктор мед.наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО Кировской государственной медицинской академии и курса гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС Пермской государственной медицинской академии им. акад.Е.А.Вагнера;

О.В. Спинева – анестезиолог и реаниматолог высшей квалификационной категории Бичурской ЦРБ Республики Бурятия.

Настоящее пособие для врачей представляет собой обобщающий обзор литературных и собственных авторских данных о терапевтических свойствах перфторана и его применении в клинической трансфузиологии, в том числе, в схемах лечения острых и подострых кровопотерь с продолжающимся кровотечением.

Пособие предназначено широкому кругу практических анестезиологов и реаниматологов, хирургов и трансфузиологов, а также – врачам, обучающимся этим специальностям в интернатуре, ординаторе, на курсах специализации и усовершенствования.

Библиография 33 названия.

На обложке – Байкал. Восточный берег.

**ISBN 978-59624- 0325-0**

© В.П. Сухоруков

© О.В. Спинева

## **Оглавление**

<i>на участие в XIV Международной .....</i>	<i>1</i>
<i>дистанционной научно-практической конференции .....</i>	<i>1</i>
<i>«Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии». ....</i>	<i>1</i>
<b>I. Введение.....</b>	<b>9</b>
<b>II. Общие сведения о перфторане.....</b>	<b>12</b>
<b>III. Хранение и применение перфторана .....</b>	<b>13</b>
<b>IV. Перфторан как переносчик кислорода.....</b>	<b>17</b>
<b>V. Основные клинические эффекты инфузий перфторана.....</b>	<b>20</b>
<i>V.I. Положительные эффекты инфузий перфторана .....</i>	<i>20</i>
<i>V.II. Преимущества перфторана в сравнении с донорскими эритроцитсодержащими средами (цельной кровью, эритроцитной массой и эритроцитными взвесями).....</i>	<i>26</i>
<i>V.III. Неблагоприятные эффекты инфузий перфторана.....</i>	<i>27</i>
<b>VI. Показания к применению перфторана .....</b>	<b>30</b>

VII. Противопоказания к применению перфторана .....	31
VIII. Алгоритм подготовки перфторана	к экстренному переливанию .....31
IX. Принципы применения инфузий перфторана	при хирургическом лечении
кровопотерь	с продолжающимся кровотечением .....33
X. Заключение .....	36
XI. Информированное (осознанное) добровольное согласие больного-реципиента на введение перфторана .....	37
XII. Основная литература.....	39

## I. Введение

Кровопотеря и кровотечения, осложняющие заболевания, травмы, хирургические операции и роды, являются патологическими синдромами, которые сопровождают человечество на протяжении всей истории его существования. Несмотря на большой прогресс и успехи медицины, проблема эффективного лечения кровопотерь и кровотечений во многом остается нерешенной, определяющей при многих патологических состояниях тяжесть состояния больных и нередко высокую летальность.

Особую актуальность имеет проблема лечения острых и подострых массивных кровопотерь с продолжающимся кровотечением. В частности, при осложнении подобными кровопотерями широко распространенных гастродуоденальных язв летальность составляет в среднем 6-8%, достигает 40-45% при рецидивах кровотечений и - 60% в случаях сочетания кровотечений с перфорацией желудочно-кишечного тракта (Стойко Ю.М. и соавт., 2001; Панцырев Ю.М. и соавт., 2000, 2004; Луцевич Э.В. и соавт., 2003; Гостищев В.К., Евсеев М.А., 2004; Шевченко Ю.Л. и соавт., 2006 и др.).

Рассматривая проблему лечения острых и подострых массивных кровопотерь с продолжающимся кровотечением, необходимо определиться с пониманием этих терминов.

**Кровопотеря** – патологическое состояние, возникающее в результате утраты крови при кровотечении и характеризующееся не только приспособительными, но и патологическими реакциями.

**Кровотечение** – истечение крови из сосудистого русла.

**Массивная кровопотеря** – утрата при кровотечении объема крови в объеме физиологического резерва и более (30% ОЦК и более).

**Острая кровопотеря** – кровопотеря, возникающая при быстрой (в пределах не более 2 часов) утрате при кровотечении крови с принципиально равномерным уменьшением объемов плазмы и эритроцитов. Острая кровопотеря характеризуется, прежде всего, быстро возникающей гиповолемией и шоковой эволюцией гемодинамики. Анемия не является типичным проявлением острой кровопотери.

**Подострая кровопотеря** – кровопотеря, возникающая при продолжительной (обычно более 2, но менее 72-96 часов) утрате при кровотечении крови. При подострой кровопотере реализуются механизмы аутогемодиллюции и она характеризуется как гиповолемией, так и анемией, та или иная выраженность которых определяется прежде всего интенсивностью, длительностью кровотечения и степенью гидратации больного.

При кровотечениях кровь может покидать организм полностью, изливаться во внешние полости (желудок, кишечник, мочевого пузыря) или во внутренние полости (брюшную, плевральную, перикардальную и др.) и в различные ткани. При массивной острой утрате из организма крови в окружающую среду, как правило, возникает шоковый срыв гемодинамики. Несколько лучше адаптируется организм к острой утрате массивного объема крови, если имеется внутреннее кровотечение (во внутренние полости – брюшную, плевральную или в ткани) или наружное оккультное

кровотечение (в просвет желудочно-кишечного тракта). Лучшая адаптация организма к этим утратам крови является следствием быстрого всасывания в сосудистое русло жидкой части излившейся крови. Это усиливает аутогемодилюцию, что способствует компенсации утраты объема крови и проявляется меньшей выраженностью гиповолемии (повышением стабильности гемодинамики), но сопровождается более значительным углублением анемии, чем это наблюдается при равной по объему и темпу полной утрате из организма крови в окружающую среду.

Результаты лечения больных с острыми и подострыми массивными кровотечениями и продолжающимся кровотечением могут быть улучшены включением в схемы их инфузионно-трансфузионной терапии новых высокоэффективных инфузионных сред. Среди этих средств – особое значение имеет перфторан, являющийся перфторуглеродным кровезаменителем с газотранспортным и многими другими положительными эффектами.

Цель настоящего пособия – ознакомить широкий круг врачей, работа которых связана с лечением острых и подострых массивных кровопотерь с продолжающимся кровотечением (анестезиологов и реаниматологов, хирургов и др.), а также – врачей-ординаторов указанных специализаций, с перфтораном (с характеристикой препарата, особенностями его действия, показаниями и противопоказаниями к применению, алгоритмом подготовки препарата к экстренному переливанию и особенностями клинического применения).

## **II. Общие сведения о перфторане**

**Перфторан - российский кровезаменитель с кислородотранспортной и любой иной газотранспортной функцией.**

Перфторан создан на основе эмульгированных перфторуглеродов (полностью фторированных соединений углерода). Перфторуглероды обладают способностью легко растворять любые газы (кислород, окись углерода, азот и др.).

Перфторуглероды химически и метаболически инертны и не имеют какой-либо токсической активности. В организме нет биохимических систем, способных разрушать перфторуглероды.

Перфторуглероды гидрофобны, то есть - не растворяются в воде. Вводить перфторуглероды в кровь можно только в виде мелкодисперстных эмульсий.

Размер подавляющего числа частиц эмульсии перфторана 0,06-0,08 (0,03-0,12) мкм, что в 120-125 раз меньше нормального диаметра эритроцитов, равного 7,2-7,8 мкм, и значительно меньше средних величин диаметра и длины капилляров, равных, соответственно, 2-4 мкм и 10-12 мкм.

При создании препарата «Перфторан» использовано два циклических перфторуглерода: перфтордекалин и перфторметилциклогексилпиперидин в примерном соотношении 2:1, и эмульгатор проксанол-268. Компоненты перфторана обеспечивают высокую дисперсность и надежную стабильность его эмульсии.

Кроме перфторуглеродов и эмульгатора в состав перфторана входят хлористые соли натрия, калия и магния, гидрокарбонаты, фосфаты, глюкоза, ионы фтора.

Осмолярность перфторана 240-280 мосмоль/л, рН 7,2-7,8, относительная вязкость 2,5 сантипуаза.

Общая концентрация эмульсии перфторуглеродов в перфторане 10% (7% перфтордекалин и 3%

перфторметилциклогексилпиперидин). Концентрация эмульгатора проксанола – 268 в препарате 2%. Удельный вес перфторуглеродов примерно 2 г/см<sup>3</sup>.

### **III. Хранение и применение перфторана**

Перфторан выпускается в стеклянных флаконах по 100 и 200 мл. Перед продажей каждая серия препарата проходит жесткий контроль и получает сертификат качества продукта.

Согласно инструкции МЗ РФ (от 24.12.2002) перфторан может храниться в замороженном виде в морозильной камере бытового электрохолодильника при контролируемой температуре от - 4°С до - 18°С до 3 лет. Запрещается хранить препарат при температуре ниже - 18°С.

**Транспортировка препарата допускается только в замороженном состоянии. В размороженном виде перфторан можно хранить в бытовом электрохолодильнике при температуре + 4°С до 2 недель. Если в течение этого времени перфторан не будет перелит, то он повторно замораживается. Допускается 5-кратное размораживание и замораживание препарата.**

Размораживание препарата следует производить **только медленно, постепенно и - при комнатной температуре.** Запрещено размораживать препарат при температуре выше +30° С. Допустимо размораживание в холодной воде. После разморозки флакон необходимо 1-2 раза осторожно перевернуть для достижения однородности перфторана.

**После оттаивания перфторан приобретает вид белой жидкости с голубоватым оттенком, без запаха.**

Соблюдение предписанных температурных режимов хранения и разморозки препарата **должно быть абсолютным**. Это важнейший фактор сохранения субмикронной структуры и высокой дисперсности эмульсии.

Перед введением перфторана необходим тщательный визуальный контроль его качества. Перфторан не пригоден к использованию, если после размораживания имеются признаки расслоения эмульсии (появление несмешивающихся фаз) или появляется осадок (бесцветные маслянистые капли или белый осадок на дне флакона).

Вводится перфторан внутривенно капельно или струйно в дозах от 5 до 30 мл/кг (в аппаратах искусственного кровообращения до 40 мл/кг). Максимальные дозы (от 20 мл/кг) применяют при острых гиповолемиях.

Наиболее эффективно перфторан осуществляет газотранспортную функцию в первые 6 часов после переливания при дыхании чистым (100%) кислородом, а при непереносимости дыхания чистым кислородом - воздухом, обогащенным до 60-70% кислородом.

Перфторан можно смешивать в одной переливающей системе с глюкозо-солевыми растворами.

Перфторан недопустимо смешивать в одной переливающей системе с декстранами (полиглюкином, реополиглюкином и др.) и препаратами гидроксиэтилированных крахмалов (Инфуколом, Рефортаном, Венофундином, Волювеном и др.). Указанные кровезаменители при смешивании с перфтораном нарушают дисперсионную стабильность, что приводит к укрупнению частиц эмульсии и может спровоцировать тромбоэмболические осложнения. При необходимости эти препараты нужно вводить или параллельно в другую вену, или в ту же вену, но после окончания инфузии

перфторана и промывания вены солевым или глюкозированным раствором.

Внутривенное введение перфторана всегда начинают с пробы на переносимость, по-другому, - реактогенность («биологическая проба»). Проба заключается в оценке реакции больного на первоначальное медленное внутривенное введение перфторана. При проведении пробы на реактогенность перфторан вначале переливают со скоростью 3-5 капель в минуту (1-2 капли через 20-12 сек) с последующим наблюдением за состоянием больного в течение 3 минут (контролируют изменения самочувствия, АД, пульса, дыхания, появление чувства жара, удушья, кожного зуда, различных болей и др.). При отсутствии изменений состояния больного проводится повторное медленное, но более быстрое, введение препарата - 30 капель в минуту (1 капля через 2 сек) и затем опять в течение 3 минут контролируется состояние больного. В случае отсутствия каких-либо изменений в состоянии больного допускается инфузия перфторана в избранном объеме и с намеченной скоростью.

Результаты пробы на реактогенность обязательно заносятся в историю болезни.

Оценка пробы на реактогенность у больного, находящегося под наркозом, имеет определенные сложности, так как невозможны субъективные жалобы больного (возникновение болей за грудиной, в поясничной области, в эпигастрии появление удушья, кожного зуда и др.), сглажены аллергические реакции, изменения гемодинамики либо нивелируются параллельной терапией по другому поводу, либо не объясняются реакцией на переливание.

В таких случаях нами разработана методика проведения пробы на реактогенность, основанная на **постоянной пульсоксиметрии**. Известно, что реакции непереносимости всегда проявляются увеличением частоты сердечных сокращений и снижением

оксигенации крови. Поэтому при постоянной регистрации пульсоксиметрии объективным проявлением непереносимости перфторана, является возникновение при проведении проб на реактогенность тахикардии и снижения насыщения крови кислородом **(своеобразный «крест» в виде повышения частоты сердечных сокращений и снижения степени оксигенации крови)**. Одновременно, как правило, регистрируется снижение интенсивности диуреза, повышение ЦВД, появление макуло-папулезной сыпи на коже шейно-грудного треугольника.

Представленная методика позволяет, объективно регистрировать и биологическую пробу при гемотрансфузиях.

Аллергические реакции на переливание перфторана (крапивница, кожный зуд и др.) могут появиться во время и после переливания, несмотря на отсутствие реакции при проведении пробы на реактогенность.

Для исключения аллергических реакций на введение препарата рекомендуется перед переливанием ввести в перфторан хлористый кальций из расчета 2,75 мл 10% раствора на 1 л препарата. В случаях появления реакции необходимо уменьшить скорость или прекратить введение препарата и ввести реципиенту внутривенно 60-90 мг преднизолона, внутримышечно 2 мл 0,5% раствора реланиума и 2 мл 1% раствора димедрола. При необходимости переливают солевые изоосмолярные растворы, применяют кардио- и вазотоники (дофамин, мезатон и др.), переливают 5-10% раствор альбумина.

В целом, при строгом соблюдении правил хранения, размораживания, трансфузии перфторана, учете показаний и противопоказаний к его применению, побочные реакции наблюдаются довольно редко (1,5 - 2%) и легко купируются.

#### IV. Перфторан как переносчик кислорода

Перфторан быстро растворяет контактирующие с ним газы. Причем растворение газов происходит по закону Генри, то есть линейно, прямо пропорционально парциальному давлению газа и коэффициенту его растворимости.

С увеличением содержания кислорода во вдыхаемой газовой смеси, то есть по мере увеличения в ней парциального давления кислорода, растворение кислорода в перелитом перфторане пропорционально растет. Поэтому, в частности, при переливании перфторана реципиент в оптимальном варианте должен в течение суток дышать воздухом, обогащенным кислородом (в зависимости от переносимости кислорода - до 40-60-70-100%). Эта оксигенация особенно важна во время переливания и в первые 6 часов после переливания перфторана.

Растворение газов в перфторуглеродах и их высвобождение при изменениях парциального давления газов происходит чрезвычайно быстро, почти мгновенно. Это одна из наиболее ценных характеристик перфторуглеродов.

Установлено, что растворение или выделение кислорода у перфторуглеродов происходит за 14-26 миллисекунд, в то время как в системе «гемоглобин-оксигемоглобин» это время составляет 200-250 миллисекунд.

Коэффициент растворимости кислорода для перфторуглеродов и проксанола-268, входящих в состав перфторана, равен в среднем 0,053 об% кислорода на 1 мм рт.ст. его парциального давления что в 18 раз выше коэффициента растворимости кислорода в воде, равного 0,003 об% кислорода на 1 мм рт.ст. парциального давления кислорода.

Дыхание чистым (100%) кислородом при атмосферном давлении 760 мм рт.ст. увеличивает парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе до 640 мм рт.ст. При этом парциальном давлении кислорода перфторан при прохождении через легочные капилляры способен растворить до 5,8-6,0 об% кислорода. Дыхание обычным атмосферным воздухом, содержащим 21% кислорода, создает при атмосферном давлении 760 мм рт.ст. парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе около 100 мм рт.ст. В этих условиях в перелитом перфторане после прохождения через легочные капилляры растворяется 0,9 об% кислорода.

Парциальное давление кислорода в тканях в норме составляет около 40 мм рт.ст. При таком парциальном давлении кислорода каждые 100 мл перфторана, полностью насыщенные кислородом при дыхании чистым кислородом, отдают тканям около 3,5 мл кислорода (3,48 об%). Каждые 100 мл крови с высоким содержанием гемоглобина (порядка 150 г/л), насыщенной кислородом до уровня кислородной емкости, отдают тканям примерно 1/4 часть переносимого кислорода, то есть - 5 мл кислорода (5,3 об%). Таким образом, реальная газотранспортная способность перфторана достигает 66% газотранспортной способности крови с высоким содержанием гемоглобина. Другое дело, что объем обычно переливаемого перфторана (5-30 мл/кг) меньше объема циркулирующей крови (65-70 мл/кг) и он не может заменить кровь полностью.

Перфторан обладает высокой способностью растворять двуокись углерода (углекислый газ) – продукт тканевого дыхания. В перфторуглеродах растворение углекислого газа минимум в 4 раза выше, чем кислорода, и может достигать 50 об%.

**Перфторуглероды увеличивают вымывание углекислого газа из тканей. При спонтанном дыхании это может проявиться, в частности, некоторым увеличением после переливания перфторана парциального напряжения двуокиси углерода в капиллярной и венозной крови.**

**Участие перфторана в транспорте газов зависит от длительности нахождения препарата в циркуляции после переливания.**

**Частицы перфтордекалина (основной перфторуглерод перфторана) полностью покидают сосудистое русло в течение 20-30 часов и удаляется из организма в основном через легкие и печень. Период полувыведения - 14 дней.**

**Частицы второго перфторуглерода перфторана – перфторметилциклогексилпиперидина так же достаточно быстро покидают кровь. Однако часть из них (20-30%) на длительный срок кумулируется в клетках РЭС (печени, селезенки, легких и др.). Период полувыведения из организма – 90 дней, полное выведение – 16-24 месяца.**

**Наличие в перфторане перфторметилциклогексилпиперидина обеспечивает надежную стабильность и высокую дисперсность его эмульсионной смеси с перфтордекалином.**

**Эмульгатор проксанол-268 покидает кровотоки в течение 6 часов и его роль начинают выполнять эндогенные фосфолипиды. Полностью эмульгатор проксанол выводится из организма с мочой в течение 1-2 суток**

## **V. Основные клинические эффекты инфузий перфторана**

**Исследования выявили многочисленные положительные и некоторые отрицательные эффекты инфузий перфторана.**

### **V.I. Положительные эффекты инфузий перфторана**

**1. Способность перфторана переносить кислород из легких в ткани и двууглекислый газ из тканей в легкие (см. раздел IV.). Однако этим не ограничивается положительный вклад перфторана в транспорт газов и кислорода, в частности. Для более полного раскрытия этого вклада надо учитывать следующие моменты.**

Кислород в перфторуглеродах растворяется, как ранее уже было отмечено, в 18 раз лучше, чем в окружающей воде плазмы.

Суммарная поверхность частичек эмульсии перфторана огромна: в 100 мл перфторана общая поверхность частичек эмульсии достигает 847 м<sup>2</sup>. Для сравнения: в 100 мл крови, содержащей  $4,5 \cdot 10^{11}$  эритроцитов, общая поверхность эритроцитов равна примерно 70 м<sup>2</sup>.

После переливания перфторана создается система "перфторан + циркулирующая кровь". В этой системе каждый циркулирующий эритроцит окутан облаком соприкасающихся между собой частичек эмульсии перфторана, которые образуют суммарно чрезвычайно большую площадь поверхности газообмена. Через эту площадь кислород и двуокись углерода чрезвычайно быстро либо растворяются в перфторуглеродах, либо покидают их, что зависит от парциального давления кислорода и двуокиси углерода в среде, окружающей частички эмульсии перфторана.

Таким образом, частички эмульсии перфторана резко активируют в организме естественные потоки кислорода и двуокиси

углерода, совокупность которых лежит в основе дыхания и окислительно-восстановительного метаболизма организма.

Способствует усилению тканевого газообмена и интенсификация под воздействием перфторана капиллярного кровотока (раскрытие спазмированных капилляров, улучшение текучих свойств крови и др.).

Частицы эмульсии перфторана быстро проникают в мембраны эритроцитов, эндотелиальных клеток сосудов легких и других органов. При этом частицы перфторана в плазме крови, в мембранах эритроцитов и эндотелия, соприкасаясь, динамически складываются в цепочки ("жемчужные нити"), которые образуют каналы, мостики, шунты, по которым кислород и углекислый газ мгновенно шунтируются, перетекают в направлениях более низкого их парциального давления, тем самым увеличивая массообмен газов.

Накопление перфторуглеродов в эндотелии сосудов снижает сопротивление для газов этого сильнейшего диффузионного барьера.

В целом, вклад перфторана в транспорт газов в организме складывается из дополнительной емкости для газов, высокоэффективной ("эстафетной") передачи газов и улучшения капиллярного тока крови в тканях.

Важно и то, что перелитый перфторан создает при извлечении тканями кислорода из крови быстро реагирующий подпор кислорода.

2). Свободное проникновение частичек эмульсии перфторана в спазмированные и плазматические капилляры.

В ишемизированных тканях перфторан активизирует капиллярный кровоток, повышает эффективность тканевого дыхания, способствует удалению из этих тканей токсических недоокисленных веществ. Эти эффекты инфузий перфторана особенно благоприятны при сужении или тромбозе приносящих артериол, при распространенном периферическом сосудистом спазме.

3). Повышение резистентности мембран клеток к различным повреждающим воздействиям (мембраностабилизирующий эффект).

В основе этого эффекта перфторана лежит растворение частиц его эмульсии в мембранах эндотелия, эритроцитов и других клеток, что активизирует поступление кислорода в клетки, тормозит процессы перекисного окисления липидов и транспорта ионов кальция внутрь клеток, улучшает течение в клетках энергопродуцирующих процессов.

Мембраностабилизирующий эффект перфторана проявляется защитным (протекторным) воздействием на клетки крови и сосудистого русла, что повышает их резистентность к действию самых различных повреждающих факторов (ишемия, гипотермия, реоксигенация, токсемия и др.).

4). Улучшение кислородотранспортной функции как циркулирующих, так и переливаемых донорских эритроцитов, а именно - их способности захватывать в легких кислород, транспортировать и отдавать его тканям.

Улучшение кислородотранспортной функции эритроцитов под воздействием перфторана является отражением его способности увеличивать интенсивность синтеза в эритроцитах фосфатов: аденозинтрифосфата (АТФ) и 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ).

Увеличение содержания в мембранах эритроцитов АТФ повышает их способность к эластической деформации, то есть к обратимой способности изменять свою конфигурацию и проходить, благодаря этому, через узкие для них капилляры (диаметр капилляра в 2-3 раза меньше диаметра эритроцита), осуществлять в капиллярах газообмен.

Содержание в эритроцитах 2,3-ДФГ определяет способность оксигемоглобина отдавать тканям кислород в их капиллярах. Таким

образом, перфторан, увеличивая содержание в эритроцитах 2,3-ДФГ, повышает эффективность важнейшего заключительного этапа транспорта кислорода из легких в ткани.

5). Волемиический и гемодинамический эффекты инфузий перфторана.

Проявления этих эффектов перфторана связаны с повышением эффективности энергопродуцирующих процессов в эритроцитах. Это обеспечивает энергией функцию биофизического мембранного механизма калий-натриевого насоса, что стабилизирует и активирует процессы образования электроотрицательных зарядов оболочек эритроцитов, тромбоцитов и клеток эндотелия. Это проявляется повышением суспензионной стабильности крови, улучшением ее реологических характеристик, блокадой образования и распадом уже образовавшихся агрегатов крови, активацией микроциркуляции. Поддерживается осевой ток форменных элементов крови.

Возрастание поверхностного заряда мембран клеток связано и с действием эмульгатора (проксанола).

6). Снижение вязкости крови в различных участках сосудистого русла: как в областях с быстрым кровотоком, так и в областях с медленным кровотоком.

Это обусловлено как рассмотренными выше эффектами перфторана, так и низкой вязкостью самого перфторана: вязкость перфторана в состоянии покоя 2,5 сантипуаза, вязкость цельной крови - около 5 сантипуаз в норме (имеется выраженная зависимость от величины гематокрита крови, состояния эластической деформируемости эритроцитов, состава крови и других факторов).

7). Выраженная стимуляция диуреза.

Диуретический эффект перфторана связан с улучшением микроциркуляции и кислородного режима почек. Большое значение имеет и улучшение под воздействием перфторана реологических свойств крови (снижение вязкости крови в области малых скоростей сдвига), стабилизация клеточных мембран.

Механизм диуретического эффекта перфторана позволяет использовать его в качестве диагностического средства, используемого для отбора трупных почек для нужд трансплантологии. Появление и усиление диуреза после введения перфторана свидетельствует о достаточной функциональной сохранности трупной почки и ее пригодности для трансплантации больному.

Диуретический эффект перфторана является одним из факторов его противоотечного действия при отеке головного мозга.

8). Сорбция частичками эмульсии перфторана различных токсинов, что ведет к значительному снижению их токсичности в результате иммобилизации.

Детоксикационный эффект перфторана связан с отмеченной выше огромной общей поверхностью частичек эмульсии перфторана (847 м<sup>2</sup> на 100 мл эмульсии). Активная сорбирующая поверхность 500 мл перфторана достигает 4200 м<sup>2</sup>, что в 20 раз больше сорбирующей поверхности всех эритроцитов, содержащихся в циркулирующей крови человека со средней массой тела, и более чем в 2000 раз больше поверхности его тела.

Высокий детоксикационный эффект инфузий перфторана объясняется не только большой суммарной сорбционной поверхностью частичек эмульсии перфторана. Он обусловлен и описанными выше другими эффектами перфторана: улучшение кислородного режима тканей и клеток, мембраностабилизирующее действие, улучшение функционального состояния эритроцитов и

способности их протекания через капилляры тканей, выраженная стимуляция диуреза и др.

Переливание перфторана вызывает "эстафетную" детоксикацию: сорбция токсинов в очагах их образования, транспортировкой иммобилизованных токсинов к органам естественной детоксикации (почкам, печени, ЖКТ и др.) и стимуляция функции этих органов.

9). Иммуномоделирующее (как правило, активирующее) воздействие перфторана на иммунную систему при его включении в схемы лечения кровопотерь и гиповолемий.

10). Предотвращение развития или снижение тяжести синдрома острого повреждения легких, а также других осложнений массивных гемотрансфузиях и тяжелых травм при включении в схемы лечения инфузий перфторана. Связано это с рассмотренными выше эффектами перфторана.

11). Высокая эффективность местного применения перфторана (особенно оксигенированного) при ожогах, перитоните и других воспалениях, при проведении лаважа трахеобронхиального дерева, а также в офтальмологии. Перфторан оказывает при этом локальное детоксикационное и очищающее действие, улучшает кислородный режим тканей.

12). Достаточно полная реализация всех положительных эффектов инфузий перфторана при его применении в малых дозах (порядка 1мл/кг массы тела). Очевидно, что это свидетельствует о практической значимости всех положительных эффектов инфузий

перфторана и о невозможности связать эффективность препарата только с его кислородной емкостью.

Эффективность малых доз перфторана открывает возможности его широкого (экономически возможного) применения при различных заболеваниях и в ЛПУ с не большим бюджетом.

## **V.II. Преимущества перфторана в сравнении с донорскими эритроцитсодержащими средами (цельной кровью, эритроцитной массой и эритроцитными взвесями)**

Бесспорные преимущества кровезаменителей с функцией переноса газов в сравнении с трансфузиями донорских эритроцитсодержащих сред были установлены уже при их первых клинических испытаниях. Перфторан имеет следующие неоспоримые достоинства:

1). Отсутствие проблем изосерологического подбора, опасностей и осложнений совместимости, присущих трансфузиям донорской крови. При использовании перфторана не требуется определения групп крови и резус-фактора, исключены реакции иммунной несовместимости.

2). Отсутствие риска депрессии иммунитета, что особенно актуально при хирургическом лечении злокачественных онкологических заболеваний, при большом риске инфекционных осложнений после операций.

3). Отсутствие опасности гемотрансмиссивных инфекций

4). Возможность незамедлительного устранения декомпенсации анемии при тяжелой анемизирующей утрате крови.

5). Отсутствие опасности цитратной и иной интоксикации, связанной с использованием цитратных сред и изменением биологических свойств гемотрансфузионных сред при длительной консервации.

6). Возможность промышленной наработки, длительного хранения и создания неограниченного резерва перфторана на случай каких-либо чрезвычайных ситуаций (катастрофы, войны, аварии и т.п.).

7). Универсальность действия, позволяющая с большим эффектом применять препарат при самых различных патологических состояниях, сопровождающихся развитием интоксикации, гипоксии и ишемии.

8). Улучшение кровотока в ишемизированных и трансплантируемых органах.

9). Улучшение функции почек и стимуляция диуреза.

10). Улучшение газообмена в легких и способность предотвращать поражение не дыхательных функций легких при тяжелых заболеваниях, травмах, массивных гемотрансфузиях.

### **V.III. Неблагоприятные эффекты инфузий перфторана**

У каждого лечебного средства имеются положительные и отрицательные свойства. Все дело в их соотношении и выраженности. У перфторана перевес положительных свойств абсолютен. Важно и умение грамотно применять препарат. Возможны следующие неблагоприятные эффекты перфторана.

1). Развитие реакций непереносимости.

Побочные реакции могут развиваться на введение любого инфузионного препарата.

Возможные причины реакций непереносимости перфторана: индивидуальная высокая чувствительность к препарату, чрезмерно большая скорость переливания, нарушение температурных условий хранения и подготовки препарата (хранение при температуре ниже минус 18°C, быстрое размораживание при высокой температуре - более 30°C, перегревание растаявшего препарата, сильное

встряхивание перфторана после размораживания, длительное хранение после размораживания без соблюдения предписанного температурного режима (+4°C), нарушение правил транспортировки - продолжительная грубая транспортировка препарата в размороженном состоянии, переливание перфторана через системы после переливания через них несовместимых с перфтораном препаратов - декстраны, ГЭК, многократные повторные (более 5 раз) замораживания и оттаивания препарата, не выявление при визуальной оценке непригодности препарата для инфузии после размораживания.

Важнейшее условие своевременного выявления непереносимости перфторана обязательно предварительное проведение пробы на реактогенность (см. III.).

2). Снижение артериального давления при быстрой инфузии перфторана и чрезмерное усиление гипотензивного эффекта средств, снижающих АД (натрия тиопентал, фторотан, ганглиоблокаторы, промедол и др.).

Указанный гипотензивный эффект связан с возникновением несоответствия ОЦК увеличившейся емкости сосудистого русла в результате «раскрытия» системы микроциркуляции, что требует дополнительного введения жидкости в сосудистое русло.

Профилактика: контролируемый по АД темп инфузии перфторана, переливание перфторана на фоне инфузионного подпора изоосмолярными солевыми растворами и введениями в отдельную вену противошоковых кровезаменителей. При значительном снижении АД: замедление темпа переливания перфторана до повышения и стабилизации АД, применение внутривенно кортикостероидов (30-60 мг по преднизолону), кардио- и

вазотоников (дофамин, мезатон и др.), введение внутривенно дофамина (5-10 мкг/кг/мин).

3). Необходимость хранения в замороженном состоянии и длительное оттаивание при комнатной температуре перед переливанием.

4). Несовместимость перфторана в одной переливающей системе с коллоидными кровезаменителями, имеющими большую молекулярную массу или хотя бы небольшую примесь фракций с большой молекулярной массой (гидроксиэтилированные крахмалы, полиглюкин, реополиглюкин и др.).

Смешивание с этими коллоидами приводит к утрате перфтораном суспензионной стабильности, укрупнению частиц эмульсии и реакциям непереносимости при переливании.

5). Сравнительно небольшая кислородная емкость перфторана, связанная с небольшой концентрацией перфторуглеродов в перфторане (10 об% или 20% по весу). Этот недостаток во многом нивелируется отмеченным ранее значительным увеличением массобмена кислорода при переливании перфторана и увеличением кислородотранспортной мощности препарата при ингаляциях кислорода.

6). Относительно высокая стоимость перфторана.

Этот недостаток перфторана далеко не всегда повышает общую стоимость лечения.

Применение перфторана позволяет в большинстве случаев избежать длительного использования более дорогих препаратов как на этапе лечения, так и в реабилитационном периоде, сократить сроки лечения и, соответственно, его стоимость, снизить летальность.

## **VI. Показания к применению перфторана**

**Принципиально, положительные эффекты перфторана определяют показания к его применению. Нижеследующие показания являются узловыми.**

**1). Устранение декомпенсации анемической и циркуляторной гипоксии при острой и подострой массивной кровопотере с остановленным кровотечением.**

**2). Повышение эффективности массивных донорских гемотрансфузий, сокращение их необходимого объема, повышение устойчивости организма к тяжелой кровопотере.**

**3). Защита (протекция) органов и систем при различных гипоксических, ишемических и токсических воздействиях. Например, при постреанимационной энцефалопатии, при инфаркте миокарда, при высокоагрессивной химиотерапии в онкологии и др.).**

**4). Защита донорских органов от ишемического и рециркуляторного поражения в трансплантологии.**

**5). Системная и локальная детоксикация и борьба с гипоксией.**

## **VII. Противопоказания к применению перфторана**

1). Геморрагические диатезы (гемофилия, тромбоцитопения, тромбоцитопатии, гипокоагуляционная фаза ДВС-синдрома, гемодилузионная коагулопатия, гипергепаринемия и др.).

2). Не остановленное кровотечение.

Эти два противопоказания – 1) и 2) связаны с тем, что перфторан, снижая вязкость крови, может увеличить проявления геморрагических диатезов и усилить неостановленное кровотечение.

3). Беременность. Согласно инструкции МЗ РФ от 24.12.2002 г. во время беременности перфторан может использоваться только по жизненным показаниям.

4). Индивидуальная непереносимость препарата.

5). Наличие аллергических заболеваний и коллагенозов в анамнезе.

## **VIII. Алгоритм подготовки перфторана к экстренному переливанию**

Перфторан в соответствии с инструкцией МЗ храниться в замороженном состоянии при температуре от – 4°C до – 18°C. Требование инструкции медленного, при комнатной температуре размораживания перфторана исключает возможность безотлагательной инфузии замороженного перфторана при экстренной необходимости.

Разработан (Сухоруков В.П., Спинева О.В., 2007) следующий инструктивно обоснованный алгоритм подготовки перфторана к экстренной инфузии. Замороженный перфторан (в количестве 200-400

мл) **медленно** размораживают при комнатной температуре. После растаивания перфторан осторожно перемешивают и убеждаются в его пригодности для инфузии (отсутствие расслоения, осадка в виде прозрачных маслянистых капель или белого вещества) и хранят до момента переливания в размороженном состоянии в бытовом холодильнике при температуре +4<sup>o</sup>C до 2 недель.

Не использованный в течение 2 недель размороженный перфторан подвергается повторному замораживанию при температуре –18<sup>o</sup>C и одновременно медленно размораживают другие 200-400 мл замороженного перфторана. Как было уже указано, Инструкция МЗ разрешает (см. III) 5-кратное размораживание-замораживание.

Для регистрации изменений хранения и переливания перфторана заводится журнал. Обязательно соблюдать температурные режимы хранения и разморозки препарата. Это является важнейшим фактором сохранения субмикронной структуры и высокой дисперсности эмульсии.

Непосредственно перед переливанием перфторан повторно тщательно перемешивают посредством осторожного переворачивания флакона с препаратом и проводят инструктивную оценку пригодности препарата для инфузии.

Разработанный алгоритм позволяет всегда держать наготове для экстренной инфузии размороженный перфторан без нарушения температурного режима хранения.

## **IX. Принципы применения инфузий перфторана при хирургическом лечении кровопотерь с продолжающимся кровотечением**

Фармако-терапевтические эффекты перфторана адекватны патологическим изменениям, возникающим при кровопотерях, что

обосновывает применение инфузий препарата. Однако в случаях сочетания кровопотери с продолжающимся кровотечением или с угрозой его возобновления инфузии перфторана не должны применяться, так как перфторан снижает вязкость крови и активизирует микроциркуляцию, что приводит к усилению или возобновлению кровотечения.

Гемостатические операции при значительных кровопотерях с неудержимым кровотечением целесообразно проводить в 3 этапа. Например, при острых гастродуоденальных кровопотерях с неудержимым кровотечением: доступ к очагу кровотечения (лапаротомия и гастротомия), остановка кровотечения посредством пережатия или прошивания кровоточащих сосудов (I этап) - прекращение хирургических манипуляций, компенсация кровопотери (II этап) – возобновление хирургических манипуляций и выполнение полного объема хирургического вмешательства в спокойной обстановке компенсированной кровопотери и остановленного кровотечения, компенсация собственно операционных утрат крови (III этап).

На I этапе операции важно сохранять гиподинамический, не усиливающий кровотечение режим кровообращения с систолическим АД порядка 80-90 мм рт.ст. На II и III этапах операции целесообразно создание нормо- или гиперводемической гемодилуции с нормальным или гипердинамическим режимом кровообращения, что оптимизирует кровообращение в тканях и не несет в себе на этих этапах операции угрозы усиления или возобновления кровотечения.

При описанной 3-этапной методике гемостатической операции перфторан следует переливать только на ее этапах с остановленным кровотечением, то есть - на II и III этапах. На III этапе операции применение перфторана несколько повышает кровоточивость

оперируемых тканей, но эта кровоточивость является контролируемой хирургом.

После операции перфторан обычно назначается в фазе выраженного постагрессивного гиперкатаболизма (первые 2-3-4 послеоперационных или посттравматических дня).

При переливании перфторана необходимо уделять особое внимание профилактике **вторичных коагулопатий** (коагулопатия разведения, гипокоагуляционные фазы ДВС-синдрома, гипергепаринемия) и их своевременному купированию трансфузиями плазмы свежезамороженной. Необходимо ограничить применение декстранов из-за их способности ослаблять механизмы гемостаза. Оптимальна замена декстранов растворами альбумина, препаратами желатины (гелофузином и др.).

Перфторан, раскрывает микроциркуляторное русло увеличивает тем самым общую емкость сосудистого русла. При кровотечении, приводящему к дефициту ОЦК и возникновению приспособительного спазма микроциркуляторного русла, это раскрытие перфтораном микроциркуляторного русла может привести к падению АД. Для предотвращения падения АД инфузии перфторана при кровопотере следует проводить с «инфузионным подпором» или на фоне гиперволемической гемодилюции (ЦВД – выше средней величины нормы и до ее верхней границы, равной 120 мм вод. столба; диурез, на верхней границе нормы – 60 мл/час или выше ее).

Существенное снижение АД при инфузии перфторана может наблюдаться при проведении общей анестезии фторотаном и другими препаратами, снижающими сосудистый тонус. Предотвращение – упреждающие инфузии кровезаменителей.

Газотранспортная функция перфторана наиболее эффективно реализуется при дыхании воздухом с максимально высоким (до 70-100%) содержанием кислорода ( $FiO_2$ ). Поэтому для достижения

максимального кислородотранспортного эффекта инфузий перфторана во время хирургических вмешательств нецелесообразно проводить общую анестезию с использованием закиси азота - при использовании для проведения анестезии закиси азота содержание кислорода во вдыхаемой смеси приходится снижать до 30% и ниже.

Как уже указывалась в разделе III., перфторан недопустимо смешивать в одной переливающей системе с декстранами (полиглюкином, реополиглюкином и др.) и препаратами гидроксиэтилированных крахмалов, необходимость в переливании которых при лечении острой и подострой кровопотери возникает закономерно.

Перфторан целесообразно переливать отдельной системой, не подвергая его смешиванию не только с указанными кровезаменителями, но и любыми другими лекарственными веществами допустимость смешивания с которыми перфторана точно не указана.

Опыт показывает, что перфторан при лечении кровопотерь с неостановленным кровотечением необходимо переливать после надежной остановки или ликвидации угрозы возобновления кровотечения, оптимально – на фоне высокой и длительной оксигенации организма, в отдельную вену.

Исследования (Сухоруков В.П., Спинева О.В., 2008; 2008; 2008) показали, что эффективность применения инфузий перфторана при лечении кровопотерь существенно возрастает, если они проводятся сочетано с инфузиями **реамберина**, являющегося препаратом энергопротекторного действия на основе сукцината натрия и обладающего выраженным антигипоксическим, антиоксидантным, мембранопротекторным и детоксикационным действием (Оболенский С.В., 2002; Яковлев А.Ю., 2008).

Практическое применение на основе изложенных принципов инфузий перфторана при хирургическом лечении острых и подострых кровопотерь с продолжающимся кровотечением позволило потенцировать эффективность гемодилуционных схем обеспечения операций. Наблюдалась большая стабильность гемодинамики и параметров КЩС крови. Отмечен выраженный диуретический эффект. Закономерно было снижение потребности в трансфузиях эритроцитной массы. Установлена более быстрая послеоперационная активизация больных с ранним восстановлением функции желудочно-кишечного тракта и переходом на пероральное питание, снижение числа послеоперационных осложнений, сокращение на 2-3 дня пребывания оперированных больных в хирургическом стационаре, снижение послеоперационных осложнений. Получен реальный фармако-экономический эффект (Сухоруков В.П., Спинева О.В., 2008; 2008; 2008).

## **X. Заключение**

**Перфторан является высокоэффективным средством потенцирования большинства видов современного лечения при различной патологии.**

**При массивных кровопотерях – это вспомогательное средство, позволяющее эффективно реализовать и повысить возможности традиционного лечения, получить подчас казалось бы недостижимый благоприятный результат.**

## **XI. Информированное (осознанное) добровольное согласие больного-реципиента на введение перфторана**

Необходимым предварительным условием инфузии перфторана является получение от больного-реципиента письменного информированного (осознанного) добровольного согласия на ее проведение.

Информированное добровольное согласие пациента оформляется в соответствии со статьей 32 "Основ законодательства Российской Федерации об охране граждан" от 22.07.03. N 5487-1 (См.: Ведомости СНД и ВС РФ 19.08.93..N 33. ст. 1318).

Согласно статье 32 указанных "Основ" в случаях, когда состояние пациента не позволяет выразить информированное добровольное согласие и отсутствуют его законные представители, решение о введении препарата принимает консилиум врачей, а при невозможности его собрать - лечащий (дежурный) врач с оформлением соответствующей записи в истории болезни с последующим уведомлением должностных лиц и законных представителей больного.

Официально утвержденной формы информированного добровольного согласия на переливание перфторана нет. Целесообразно осуществить его в форме, рекомендуемой приказом МЗ РФ N 363 от 25.11.2002. для переливания компонентов крови.

Образец

### **Согласие пациента на операцию переливания перфторана**

Я (Ф.И.О.), получил разъяснения по поводу введения перфторана. Мне объяснены лечащим врачом необходимость, цель, характер и особенности процедуры введения перфторана, возможные осложнения, в случае развития которых я согласен на проведение всех нужных лечебных мероприятий. Я извещён о вероятном течении заболевания при отказе от введения перфторана.

Я имею возможность задавать любые интересующие меня вопросы касательно состояния моего здоровья, течения заболевания и плана лечения и получил на них удовлетворившие меня ответы.

Я получил информацию об альтернативных методах лечения, а так же об их примерной стоимости.

Беседу провел врач (Ф.И.О. и подпись врача)

Дата

Я согласен с предложенным планом лечения, в чем расписался  
собственноручно \_\_\_\_\_ (подпись  
пациента),

или расписался законный представитель больного  
\_\_\_\_\_ (подпись, Ф. И. О.),

или удостоверяют присутствовавшие при беседе:  
\_\_\_\_\_ (подпись врача, Ф.И.О.),  
\_\_\_\_\_ (подпись свидетеля, Ф.И.О.).

Пациент не согласился (отказался) от предложенного лечения, в  
чем

расписался собственноручно \_\_\_\_\_ (подпись  
пациента),

или расписался законный представитель больного  
\_\_\_\_\_ (подпись, Ф.И.О.),

или удостоверяют присутствовавшие при беседе:  
\_\_\_\_\_ (подпись врача, Ф.И.О.),  
\_\_\_\_\_ (подпись свидетеля, Ф.И.О.).

Добровольное согласие обязательно вносится (подшивается) в  
карту стационарного больного или в карту амбулаторного больного.

## **XII. Основная литература**

1. Багненко С.Ф., Шлык И.В., Батоцыренов Б.В., Резник О.Н.,  
Драчук А.В., Пушкин С.Ю., Масленников И.А., Бондарь О.Г.  
Фармакоэкономическая оценка применения лекарственного средства  
Перфторан в клинической практике. // Вестник службы крови России,  
2005. -№2. - С. 46-51.

2. Богданова Л.А., Маевский Е.И., Иваницкий Г.Р., Пушкин С.Ю.,  
Аксенова О.Г. Краткий обзор применения Перфторана в клинике. //

Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии. - Пущино, 2004. -С.18-32.

3. Булгаков Г.А., Дивилин В.Я., Страдымов А.А. и др. Хирургическое лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у лиц пожилого и старческого возраста//Хирургия. 2002. № 11. С. 24-26.

4. Воробьев С.И., Иваницкий Г.Р., Ладилов Ю.В. и др. Модификация мембран клеток перфторуглеродами как возможный механизм уменьшения степени ишемического повреждения миокарда. // ДАН, 1988. - Т. 299.-№

5. Голубев А.М. Перфторан - плазмозаменитель с функцией транспорта кислорода. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1998. - Т.125.- N 5. - С. 485-492.

6. Евсеев М.А. Возможности прогнозирования и предупреждения рецидива острых гастродуоденальных язвенных кровотечений. // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. - Пущино, 2003. - С. 64-70.

7. Захаров А.Е., Гридчик И.Е., Золотокрылина Е.С. Опыт применения перфторана у больных с геморрагическим шоком. // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. - Пущино, 2001. - С. 141-145.

8. Иваницкий Г.Р. Биофизические основы создания перфторуглеродных сред и газотранспортирующих кровезаменителей (обзор). // Перфторуглеродные соединения в биологии и медицине.- Пущино. 2001. - С. 3-48.

9. Иваницкий Г.Р., Воробьев С.И. Организация подвижных структур в кровотоке - основа функционирования перфторуглеродной "искусственной крови". // Биофизика, - 1996.-Т.41.- N 1. - С.178-190.

10. Кемеров С.В. Клиническая эффективность перфторана в комплексной инфузионно-трансфузионной терапии острой массивной кровопотери. Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии. - Пущино, 2004. -С.100 – 102.

11. Крылов Н.Л., Мороз В.В. Опыт клинического применения перфторана – кровезаменителя на основе перфторуглеродов.// Физико-химические и клинические исследования перфторорганических соединений. - Пущино, 1994. - С.33-50.

12. Кузнецова И.Н. О воздействии эмульсии перфторуглеродов на организм. // Перфторуглеродные соединения в биологии и медицине. – Пущино, 2001. - С. 70-76.

13. Луцевич Э.В. Диагностика и лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений / Э.В.Луцевич, И.Н.Белов, Э.Н.Праздников // 50 лекций по хирургии / Под редакцией академика В.С.Савельева. – М.: Медиа Медика, 2003. – 408 с., - С. 260-263.

14. Луцевич Э.В., Праздников Э.Н., Кузин А.В. и др. Комплексное лечение хронических гастродуоденальных язв с применением перфторана. // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. - Пущино, 2003. - С. 49-55.

15. Маевский Е.И., Иваницкий Г.Р., Кузнецова И.Н., Исламов Б.И., Войтенков Б.О., Богданова Л.А., Кармен Н.Б., Орлов А.А., Пушкин С.Ю. О кислородзависимых и кислороднезависимых эффектах перфторана. // Перфторуглеродные соединения в экспериментальной и клинической медицине, С-Пб, 2004. -С.77-78.

16. Мороз В.В., Крылов Н.Л., Иваницкий Г.Р. и др. Применение перфторана в клинической медицине. // Анестезиология и реаниматология. Приложение. Альтернативы переливанию крови в хирургии. Материалы симпозиума. - М.: Медицина, 1999b. - С.126-135.

17. Оболенский С.В. Реамберин – новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний // Реамберин: реальность и перспективы: Сборник научных статей. – СПб., 2002. – 168 с. – С. 5-16.

18. Панцырев Ю.М., Михалев А.И., Федоров Е.Д., Кузеев Е.А. Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений//Хирургия. 2000. № 3. С. 21-25

19. Софронов Г.А., В.В.Шилов, М.Д. Ханевич и др. Применение препаратов на основе перфторуглеродных соединений при тяжелых гастродуоденальных кровотечениях, искусственном кровообращении в кардиохирургии и острых отравлениях липофильными ядами: Метод.реком., МО РФ ГВМУ // М., 2000. - 22 с.

20. Сухоруков В.П., Рагимов А.А., Пушкин С.Ю., Масленников И.А. Перфторан – перфторуглеродныйи кровезаменитель с газотранспортной функцией: пособие для врачей / Под общей реакцией член-корреспондента РАН профессора Г.Р.Иваницкого. – Москва: ММА им. И.М.Сеченова, 2005. – 75 с.

21. Сухоруков В.П., Спинова О.В. К вопросу оптимизации лечения острых и подострых массивных кровопотерь с продолжающимся кровотечением // Всероссийское совещание Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины (Епифановские чтения). 27-28 мая 2008 г. – С.92-93.

22. Сухоруков В.П., Спинова О.В. Оптимизация инфузий перфторана и реамберина при лечении острых и подострых массивных кровопотерь с продолжающимся кровотечением // Первая международная конференция по торакоабдоминальной хирургии. К 100-летию со дня рождения академика Б.В.Петровского. 5-6 июня 2008 г., Москва. - С. 175-176.

23. Сухоруков В.П., Спинова О.В. О целесообразном режиме применения перфторана // Медицинская помощь. – 2008. - № 1. – С. 28-29.

24. Сухоруков В.П., Спинова О.В. Разработка алгоритма инфузий перфторана и реамберина при лечении острых и подострых кровопотерь с продолжающимся кровотечением // Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины: Всероссийская научно-практическая конференция, посвященная 55-летию ЧГМА. – Чита, 1-2 сентября 2008 г.: Материалы конференции. - Чита: ИИЦ ЧГМА, 2008. – 380 с.

25. Сухоруков В.П., Спинова О.В. Разработка алгоритма инфузий перфторана и реамберина при лечении острых и подострых массивных кровопотерь с продолжающимся кровотечением // Медицинская наука и образование Урала. – 2008. - № 3.(53) – С. 120-121.

26. Сухоруков В.П., Спинова О.В. Тактика применения перфторана и реамберина при инфузионно-трансфузионном обеспечении хирургического лечения желудочно-кишечных кровотечений язвенного генеза // Нигахдории тандурусти Тоҷикистон Здравоохранение Таджикистана.- 2008. - № 2. - С. 48-50.

27. Сухоруков В.П. Спинова О.В. Экстренные инфузии перфторана при лечении острых и подострых массивных кровопотерь в условиях сельской районной больницы // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2007. - № 6. – С. 129-131

28. Сухоруков В.П., Спинева О.В. Эффективность лечения острых и подострых массивных кровопотерь с продолжающимся кровотечением с использованием инфузий перфторана и реамберина // XI съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов 23-26 сентября 2008 г. Санкт-Петербург. Всероссийская конференция анестезиологов и реаниматологов 23-26 сентября 2008 г., Санкт-Петербург, Сборник материалов. - 2008. – С. 589-590.

29. Сухоруков В.П., Спинева О.В., Зеленцова В.Ф. Организация экстренных инфузий перфторана при лечении острых массивных кровопотерь в условиях районной больницы // Вестник службы крови России. – 2007. - № 4, ноябрь. – С. 28-30.

**30. Тактика лечения кровотечений из хронических язв желудка и двенадцатиперстной кишки: Метод. реком., Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе / Сост. Ю.И.Стойко, А.А.Курыгин, В.Г.Вербицкий, Ф.И.Гулуа. – СПб, - 2001. – 27 с.**

31. Шевченко Ю.Л., Корзникова А.А., Стойко Ю.М., Бадуров Б.Ш. Дифференцированное лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений. Хирургия. 2006. № 11. С. 18-23.

32. Шумаков В.И., Онищенко Н.А., Тарабарко Н.В. и др. О результатах использования перфторана в клинике в качестве противоишемического средства. // Физиологическая активность фторсодержащих соединений (эксперимент и клиника). - Пушкино, 1995. - С.183-189.

33. Яковлев А.Ю. Реамберин в практике инфузионной терапии критических состояний: Практические рекомендации. – СПб, 2008. – 32 с.